

8. Mallet RT, Ryou MG, Manukhina EB, Downey HF. Intermittent hypoxia conditioning of canine myocardium: robust protection against ischemia-reperfusion injury. *Adaptation Biology and Medicine* Vol. 5. New Delhi: Narosa. (in press).

9. Meerson FZ. *Essentials of Adaptive Medicine: Protective Effects of Adaptation*. Moscow: Hypoxia Medical LTD, 1994.

10. Manukhina EB, Downey HF, Mallet RT. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Exp Biol Med* 2006;231:343-365.

11. Lyamina NP, Senchikhin VN, Pokidyshev DA, Manukhina EB. Impaired production of nitric oxide in young men with arterial hypertension and a non-drug method for its correction. *Kardiologia* 2001;9:17-21 (Rus.)

12. Amiiants Vlu. The characteristics of the adaptation to the hypoxic conditions at a low-altitude health resort in IHD patients after an aortocoronary bypass. *Ter Arkh* 1996;68:52-54 (Rus.)

13. Eltzhischig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Brit Med Bull* 2004;70:71-85.

14. Carrasco-Martín C et al. Endothelial hypoxic preconditioning in rat hypoxic isolated aortic segments. *Exper Physiol* 2005;90:557-569.

15. Sazontova TG, Arkhipenko YuV, Lukyanova LD. Comparative study of the effect of adaptation to intermittent hypoxia on active oxygen related systems in brain and liver of rats with different resistance to oxygen deficiency. *Adaptation Biology and Medicine, Vol 1*. New Delhi: Narosa, pp. 260-266, 1996.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА ГЕМОГЛОБИНА

Зинчук В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Беларусь

Данные современной фундаментальной и клинической медицины указывают на то, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы одним из наиболее вероятных мест повреждения организма является эндотелий сосудистой стенки. В течение последних десятилетий кардинальным образом пересматриваются представления о его физиологической роли в организме. Эндотелий является не просто структурным обрамлением сосудов, а функционально активным органом с набором разнообразных функций. Его значимость иллюстрируется известной фразой J. Vane «Эндотелий – маэстро сердечно-сосудистой системы», а также названием актовой речи авторитетного исследователя по фармакотерапии эндотелия профессора Р. Григлевского «Эндотелий и моя жизнь» при присуждении ему звания Почетного Доктора Гродненского медицинского университета. В кли-

ническую практику прочно внедрился новый термин – дисфункция эндотелия (ДЭ), которая связана с дисбалансом синтеза эндотелиального NO и играет существенную роль в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии и других патологических состояний системы кровообращения. Данный тип разнообразных нарушений функционирования эндотелия без явных признаков структурного повреждения наиболее часто используется для описания NO-синтазной недостаточности эндотелия сосудов (как синоним нарушений эндотелиального метаболизма L-аргинин-NO системы). Функция эндотелия тесно связана с процессами транспорта кислорода в ткани. Кислородтранспортная функция крови и L-аргинин-NO система через сопряженные механизмы участвуют в развитии ДЭ. Возможно создание новых путей ее коррекции через целенаправленное воздействие на кислородтранспортную функцию крови и L-аргинин-NO систему [Зинчук В.В. и др., 2006].

Гемоглобин (типовой аллостерический белок) на протяжении последних лет испытывает возрождение интереса после открытия глобинов, их генов у всех организмов. Недавние успехи в этой области, использование более чувствительных методов исследования структуры и функции этих молекул, выявили их новые функции: регуляция клеточного метаболизма, гашение и высвобождение вазоактивной NO, вклад последнего в формирование кислородтранспортных свойств крови, поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия и др. [Зинчук В.В. и др., 2006; Sonveaux P., et al., 2007]. Физиологические свойства гемоглобина определяются структурой белка и эффектами физико-химических факторов (рН, температура и концентраций кофакторов, изменяющих связывание с O₂) [Kavanach B.D. et al., 2001]. Его адаптационные возможности зависят от гомотропных (кооперативности между связывающими O₂ гемовыми группами, определяющей S-образную форму кривой кислородного равновесия) и гетеротропных взаимодействий между гемами и участками, связывающими эффекторы. Примером чего, является эффект Бора (снижение сродства гемоглобина к кислороду (СГК) при низком рН). Гомо- и гетеротропные аллостерические факторы изменяют СГК. Среди различных факторов, модулирующих положение кривой диссоциации оксигемоглобина, не определено значение абсолютной температуры и ее градиентов внутри тела, проявление эффекта Бора на уровне капилляра, неоднородность популяции эритроцитов по своим кислородсвязывающим свойствам, взаимодействия гемоглобина и NO, эффекта времени прохождения эритроцитов по капилляру и др. [Samaja M. et al., 2003]. Кислородсвязывающие свойства гемоглобина отвечают не только на изменения внешней концентрации O₂, но и на присутствие в растворе ряда других веществ. Наличие Cl⁻, CO₂, органических фосфатов или H⁺ всегда оказывает большое влияние на кислородтранспортную функцию гемоглобина. Большинство гемоглобинов позво-

ночных изменяет свои кислородсвязывающие свойства в ответ на изменения pH и других аллостерических эффекторных молекул.

СГК в значительной степени определяет перенос O_2 на уровне капилляра, что подтверждается соответствующими расчетами на математической модели при различных условиях. В условиях гипоксии доставка O_2 в ткани осуществляется путем изменения тонких механизмов регуляции СГК, даже малые сдвиги которого способны увеличить артериовенозную разницу по O_2 и оптимизировать его транспорт, поддерживая относительно низкую нагрузку на гемодинамику [Samaja M. et al., 2003]. Выявлен определенный физиологический диапазон, в рамках которого СГК играет адаптационную антиоксидантную роль при острой ишемии головного мозга, границы последнего зависят от индивидуальной резистентности (выход за верхнюю границу этого диапазона является одним из патогенетических факторов развития осложнений после перенесенного эмоционального или другого стресса, ведущих к летальности от ишемии мозга) [Конорова И.Л. и др., 2007]. Показана эффективность основанных на гемоглобине носителей кислорода со сниженным p50 (повышенным сродством к O_2) как средств направленной доставки O_2 в ишемизированную ткань, что даёт основание для разработки и оптимизации носителей O_2 , и предполагает возможное использование гемоглобина для коррекций различных гипоксий [Sakai H. et al., 2005].

Гемоглобин связывает и высвобождает не только O_2 , но и NO. Для него признано ключевым возрастающее число выявленных физиологических ответов (вазодилатация, нейротрансмиссия, иммунная защита и др.) [Sonveaux P., et al., 2007]. Среди механизмов, через которые клетки приспосабливаются к изменениям оксигенации, важное место отводится модификации эндогенных сигналов NO, являющегося регулятором чувствительных к кислороду фенотипов [Postovit L.-M. et al., 2005]. Помимо гемоглобина и миоглобина с их пентакоординатными гемовыми группами, позвоночные имеют гексакоординатные нейроглобин и цитоглобин, обнаруживаемые в цитоплазме и ядрах тканевых клеток [Weber R.E., Fago A. 2004]. Хотя физиологическое их значение остается не полностью ясным, известно, что нейроглобин играет защитную роль при острой гипоксии. Помимо функций транспорта и хранения O_2 (интенсивно исследовавшихся для циркулирующего гемоглобина и мышечного миоглобина), глобины могут участвовать также в транспорте вазоактивной NO и гашении активных форм кислорода и азота, вырабатываемых в митохондриях (вызывающих повреждение клеток) и действовать как передатчики, связывающие скорость гликолиза эритроцитов с состоянием оксигенации.

В наших исследованиях было изучено состояние механизмов транспорта кислорода кровью в развитии сосудистой патологии и кислороддефицитных состояний. Выявлено, что при стабильной

стенокардии напряжения изменения СГК, рН крови зависят от тяжести течения заболевания: при стенокардии II функционального класса СГК при реальных условиях циркуляции повышено, а рН – снижено. Уровень нитратов/нитритов в плазме крови, прирост пульсового кровотока на реактивную гиперемии при стабильной стенокардии снижаются, а признаки ДЭ нарастают с увеличением функционального класса стенокардии, что может служить дополнительным критерием тяжести течения заболевания, показанием к комплексной патогенетической терапии и оценки её эффективности. В другом варианте ДЭ, а именно в случае рецидивирующего спонтанного пневмоторакса установлено развитие многокомпонентного гипоксического синдрома, компенсация которого осуществляется в результате изменения СГК. При развитии такой сосудистой патологии как хроническая фетоплацентарная недостаточность у беременных выражены признаки нарушения кислородтранспортной функции крови и гипоксемии (отмечается увеличение показателя $p50_{\text{реальн}}$ на $4,0 \pm 0,31$ мм рт.ст.), более выражено во 2-м триместре беременности, что можно расценивать в качестве компенсаторного механизма, направленного на усиление процессов диссоциации оксигемоглобина и улучшение оксигенации тканей с некоторым нивелированием гипоксемии. Показано, что введение L-аргинина через NO-зависимые механизмы транспорта кислорода повышает устойчивость крыс к действию холода, смещает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо, уменьшает проявления гипоксии в период после прекращения действия холодового фактора. Нитроглицерин при ишемии-реперфузии печени кроликов улучшает отдельные показатели кислотно-основного состояния крови и приводит к меньшим изменениям СГК, что имеет важное значение для оптимизации потока кислорода в ткани при реперфузии.

При гипоксических состояниях различного генеза в организме имеет место дисбаланс между доставкой кислорода и скоростью, эффективностью его использования в клетках [Зинчук В.В. и др., 2006]. Среди широкого диапазона адаптационных процессов, проявляющихся на молекулярном, клеточном и системном уровнях физиологической организации изменение структурно-физиологических глобинов могут критическим образом управлять выживанием при специфических условиях среды и физиологических потребностей [Weber R.E., Fago A., 2004]. Гипоксия индуцирует экспрессию ряда генов, отвечающих за образование фактора роста эндотелия, эритропоэтина, эндотелина, которые, в свою очередь, обеспечивают усиление процессов васкуляризации, образование эритроцитов, вазоконстрикцию, и в конечном итоге, направлено на поддержание кислородного гомеостаза. В этом аспекте предложено, что NO может имитировать O_2 как предполагаемый геновый датчик, тем самым, ингибируя вызываемые гипоксией изменения экспрессии генов. Существует NO-зависимая

регуляция сигнальной трансдукции (активации) гипоксически индуцибельного фактора-1 α , осуществляемая через образование пероксинитрита, который индуцирует освобождение 2-оксоглутарата из митохондрий, регулируя связывание гидроксильированных пролинов α -субъединиц данного фактора, убиквитинизацию и деградацию этого протеина [Sumbayev V.V., Yasin-ska I.M., 2007], что обеспечивает процессы регуляции ангиогенеза, клеточной адгезии, образование эритропоэтина с последующим выбросом молодых эритроцитов в сосудистое русло с иными кислородсвязывающими свойствами гемоглобина. Анализ приспособительных изменений кислородсвязывающих свойств крови при ДЭ и гипоксиях, следует рассматривать именно в аспекте функциональных отношений системы транспорта кислорода и L-аргинин-NO-системы [Зинчук В.В. и др., 2006]. В формировании нарушений кислородтранспортной функции крови при этом может участвовать эндотелий, так как только синтезируемый в адекватном количестве NO поддерживает нормальный кровоток и транспорт кислорода к тканям. При ДЭ нарушается образование различных NO-производных гемоглобина, что не только влияет на высвобождение ими NO в различных участках сосудистого русла, но и на СГК, и соответственно оптимальное протекание оксигенации крови в капиллярах малого и ее деоксигенации в капиллярах большого круга кровообращения. Представляется возможным создание новых путей коррекции ДЭ через целенаправленное воздействие на кислородсвязывающие свойства крови и L-аргинин-NO систему.

Данная работа выполнена частично благодаря финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ и МЗ РБ.

Литература:

1. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Козловский В.И., Балбатун О.А., Пронько Т.П. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты / под ред. Зинчука В.В. - Гродно, 2006. - 183 с.
2. Конорова И.Л., Новиков В.Э., Ганнушкина И.В. Влияние эмоционального стресса на сродство гемоглобина к кислороду у низкорезистентных к нему животных в норме и при ишемии головного мозга // Бюллетень эксперим. биол. и медицины. - 2007. - Т. 144, № 10. - С. 376-379.
3. Kavanach B.D., Khandelwal S.R., Schmidt-Ulirich R.K., Roberts J.D., Shaw E.G., Pearlman A.D., Venitz J., Dusenbery K.E., Abraham D.J., Gerber M.J. A phase I study of RSR13, a radiation-enhancing hemoglobin modifier: tolerance of repeated intravenous doses and correlation of pharmacokinetics with pharmacodynamics // Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys. - 2001. - Vol. 49, № 4. - P. 1133-1139.
4. Postovit L.-M., Sullivan R., Adams M.A et al. Nitric oxide signalling and cellular adaptations to changes in oxygenation // Toxicology. - 2005. - Vol. 208. - P. 235-248.
5. Sakai H., Cabrales P., Tsai A.G., Tsuchida E., Intaglietta M. Oxygen release from low and normal P₅₀ Hb vesicles in transiently occluded arterioles of the hamster window model // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2005. - Vol. 288. - H2897-H2903.
6. Samaja M., Crespi N., Guazzi M., Vandegriff K.D. Oxygen transport in blood at high altitude: role of the hemoglobin-oxygen affinity and impact of the phenomena related to hemoglobin allostereism and red cell function // Eur. J.Appl. Physiol.-2003.-Vol.90.- P. 351-359.

7. Sonveaux P., Lobysheva I.I., Feron O., McMahon T.J. Transport and peripheral bioactivities of nitrogen oxides carried by red blood cell hemoglobin: role in oxygen delivery // Physiology. – 2007. – Vol. 22. – P. 97-112.

8. Sumbayev V.V., Yasinska I.M. Mechanisms of hypoxic signal transduction regulated by reactive nitrogen species // Scand. J. Immunol. – 2007. – Vol. 65, № 5. – P. 399-406.

9. Weber R.E., Fago A. Functional adaptation and its molecular basis in vertebrate hemoglobins, neuroglobins and cytoglobins // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2004. – Vol. 144, № (2-3). – P. 141-159.

РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ НИТРЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Максимович Н. Е.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Беларусь*

Учитывая наличие структурных компонентов с NO-продуцирующей активностью в головном мозге, ранее было сформулировано представление о нитрергической, или нитроксидергической системе головного мозга [1, 2].

Ее основными компонентами являются нейрональный и экстранейрональный. Нейрональный компонент представлен нейронами мозга, образующими при участии нейрональной изоформы NO-синтазы (nNOS) оксид азота (NO) в качестве медиатора многих процессов, таких как память, поведение, узнавание, память, обучение, эмоции и др. По данным литературы NO может изменять импульсную активность нейронов мозга, а также влиять на синтез и секрецию ими различных нейромедиаторов (аспартата, дофамина, ацетилхолина и др.).

В качестве медиатора периферических неадренергических, нехолинергических нервных окончаний, впоследствии получивших название нитроксидергических, NO участвует в регуляции тонуса периферических кровеносных сосудов.

Образование NO может осуществляться как конститутивными (эндотелиальной и нейрональной) изоформами NOS, так и индуцируемой изоформой NOS или iNOS. В головном мозге NO продуцируется также экстранейрональными источниками (эндотелием кровеносных сосудов и тромбоцитами - при участии эндотелиальной изоформы фермента), а также клетками глии, лейкоцитами при участии iNOS. Факторами активизации